

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964.

THÈSE

N°
948

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe LAVAL

né le 21 mars 1937 à COURBEVOIE (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE LA DETECTION DE LA GROSSESSE
PAR UN PROCESSUS IMMUNOLOGIQUE

Président :

Monsieur LACOMME,

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964.

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Philippe LAVAL

né le 21 mars 1937 à COURBEVOIE (Seine).

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS DE LA DETECTION DE LA GROSSESSE

PAR UN PROCESSUS IMMUNOLOGIQUE

Président :

Monsieur LACOMME,

Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.
 1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— — — — —	DOGNON (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DJOURNO (A.)
Chimie pathologique	BERNARD (J.)
Embryologie	SCHAPIRA (G.)
Gérontologie expérimentale	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	GIROUD (A.)
Médecine du Travail	BOYER (J.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	DEROBERT (L.)
Parasitologie	FASQUELLE (R.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie exotique	LAURENCE (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
— — — — —	LAROCHE (Cl.)
Pathologie respiratoire	BRICAIRE (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (J.)
Pharmacologie	DEPARIS (M.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
— — — — —	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricales	PARROT (J.)
Radiologie médicale	LEPAGE (F.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique appliquée	CONTE (M.)
	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
Biologie médicale	POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
— — — — —	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
Radiologie médicale	GOUGEROT (L.)
	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	HUGUIER (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	GASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MILLIEZ (P.)
	LENÈGRE (J.)
	BROUET (G.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	BOUDIN (G.)
	DEBRAY (Ch.)
	MARIE (J.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEROT (M.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	DAVID (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GARCIN (R.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	LACOMME (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	MERGER (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	VARANGOT (J.)
Cliniques obstétricales	RENARD (G.)
	OFFRET (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	N...
	BERNARD (E.)
	MICHAUX (L.)
	COSTE (F.)
	DECHAUME (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	ROUX (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LEMAIRE (A.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laennec)	GAULTIER (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	ABOULKER (P.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	PADOVANI (P.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DOMART (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	POILLEUX (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	JUDET (R.)
Clinique toxicologique	COUVELAIRE (R.)
Clinique urologique (Cochin)	N...
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	
Sémiologie médicale	
Sémiologie et clinique chirurgicales	
Sémiologie traumatique et orthopédique	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
	MADURO (R.)
	KREIS (B.)
	DELBARRE (F.)
Médecine	
Oto-Rhino-Laryngologie	
Pneumo-Phisiologie	
Rhumatologie	

MM.

Pathologie chirurgicale . . .

Pathologie exotique . . .

Pathologie expérimentale . . .

Pathologie médicale . . .

BARCAT (J.)
BINET (J.-P.)
BLONDEAU (Ph.)
CERBONNET (G.)
CHATELIN (G.-L.)
DAUTRY (P.)
DEMIRLEAU
DUBOST (Cl.)
FAUREL (J.)
FLABEAU (F.)
GALEY (J.-J.)
GARBAY (M.)
GARNIER (H.)
BAUDART-d'ALLAINES
(Cl. de)
GERMAIN (A.)
LATASTE (J.)
LOYGUE (J.)
MAILLARD (J.-N.)
MERCADIER (M.)
NATALI (J.)
PELLERIN (D.)
PERROTIN (J.)
PREMONT (M.)
ROBERT (H.)
THOMERET (G.)
VAYSSE (J.)

SCHNEIDER (J.)

BERTHAUX (P.)
COTTENOT (Fr.)
LÉPER (J.) Pr. s. ch.
MAURICE (J.)
MIKOL (Cl.)
PAUPE (J.-R.)

ACAR (J.)
AUQUIER (L.)
AUSSANHAIRE (H.)
BEAUMONT (J.-L.)
BERNIER (J.-J.)
BOUVIER (J.)
BOUVRAIN (Y.)
BRISAUD (H.)
BROCARD (H.)
BUGE (A.)
CANIVET (J.)
CARLOTTI (J.)
CATINAT (J.)
CHRÉTIEN (J.)
CLOAREG (M.)
COBLENTZ (B.)
CONTAMIN (F.)
COURY (C.)
DEBRAY (J.)
ÉTIENNE (J.-P.)
FREZAL (J.)
FRITEL (D.)
FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
GRIVAUX (M.)
HAZARD (J.)
HENNEQUET (A.)
HIMBERT (J.)
HOUSSET (E.)
LAGRUE (G.)
LESOBRE (R.)
LEVEQUE (B.)
MACREZ (C.)
MOREAU (L.)
NENNA (A.)
NICK (J.)
POULET (J.)
ROYER (P.)
TCHERDAKOFF (Ph.)
THIBAUT (Ph.)
TOURNEUR (R.)
VILLIAUMEY (J.)
WOLFROMM (R.)

MM.

ALAGILLE (D.)
ALISON (J.)
CANLORBE (P.)
GORIN (R.)
LAFOURCADE (J.)
LEPERCQ (G.)
LESTRADET (H.)
MALLET (R.)
MANDE (K.)
MINKOWSKY (A.)
MOZZICONACCI (P.)
POLONOVSKI (C.)
REY (J.)
RIBIERRE (M.)
ROSSIER (A.)
VIALATTE (J.)

Pédiatrie-Puériculture . . .

Pharmacologie

Physiologie

Physique médicale

Pneumo phthisiologie

Psychiatrie infantile

Radiologie médicale

Rhumatologie

Stomatologie

Thérapeutique

Urologie

BOISSIER (J.)
LECHAT (P.)

BARRES (G.)
DURAND (J.)
GIRARD (Fr.) m. conf.
HUGELIN (A.)
LAURENT (D.)
SCHERRER (J.)
Pr. s. ch.
VASSEUR (B.)

CHANTEUR (J.)
COURSAGET (J.)
GREMY (F.) m. conf.
MILHAUD (G.)
PAGÈS (J.-Cl.)
PELLERIN (P.)
ROUCAYROL (J.-C.)
Pr. s. ch.
TUBIANA (M.) m. conf.

DECROIX (G.)
ISRAËL (L.)
MEYER (A.)
RENAULT (P.)
SORS (Ch.)

DENIKER (P.)
DUCHE (D.)
FLAVIGNY (H.)

DUBOST (J.)
LEFEBVRE (J.)
MICHEL (J.-R.)

MASSIAS (P.)

CAUHEPE (J.)
CERNEA (P.)
CHAPUT (M^{me} A.)
M. C. agr.
CREPY (Cl.)
FLEURY (R.)
GRELLET (M.)

CHASSAGNE (P.)
FOUET (P.)
LABET (R.)
MARCHE (J.)

AUVERT (J.)
MOULONGUET (A.)
QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)	Hydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) BOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Anesthésiologie	{ N. du BOUCHET (M ^{me}) KERN (E.) VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	{ DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Maladies métaboliques	{ ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHEL (G.) SEBAOUN (J.)
Biochimie médicale	{ BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRÜH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)	Médecine légale	{ BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Biologie médicale	{ BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.	Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Neuro-Psychiatrie	{ CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOURROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOLLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)	Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M ^{me} C.) THOYER-ROZAT (J.)
Dermato-Syphiligraphie	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)	Ophtalmologie	{ AUVERT (M ^{me} B.) BRÉGERE (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M ^{me} M.) SARAUX (H.)
Electro-Radiologie	{ HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)	Orthopédie	{ DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Embryologie	ROUX (Ch.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)	Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) HO THI SANG (M ^{lle}) LAPIERRE (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale.	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires.	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Je dédie cette thèse à

Mes Parents,

en remerciement de tout ce qu'ils ont fait
pour que je sois là aujourd'hui.

Ma femme,

qui m'a tant soutenu

Mon fils,

Mon beau-père,

avec toute ma reconnaissance .

A ma grand'mère,

A mon oncle,

A ma soeur et à mon beau-frère.

Monsieur le Docteur M. LACOMME

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté
de Médecine de Paris.

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur.

En témoignage de reconnaissance pour
le grand honneur qu'il nous a fait en ac-
ceptant la présidence de cette thèse.

A notre Maître

Monsieur le Docteur M. ROBEY

Professeur agrégé

Gynécologue-Accoucheur de Hôpitaux

qui nous a inspiré cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde reconnaissance pour l'aide
précieuse qu'il nous a apportée.

A Monsieur le Docteur J. DULAC.

Chirurgien de l'Hôpital de Saint-Cloud.

Nos remerciements pour l'année passée dans
son service qui compte parmi les meilleures.

A Madame le Docteur S. SCHRAMECK

Consultante de Gynécologie de l'Hôpital de Saint-Cloud.

qui nous a appris beaucoup du peu que nous
savons.

Toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Raoul HERVE

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux

Médecin Assistant à la maternité de Boucicaut

Tous nos remerciements pour l'aide qu'il
nous a apportée et les dossiers personnels
qu'il nous a confiés.

A Monsieur le Docteur Pierre SERGENT

Assistant de Biologie à la Maternité de Boucicaut.

Au Docteur Bernard BREUIL

l'Ami des bons et des mauvais jours.

A tous mes amis

ils ne sont pas oubliés.

A tous nos maitres dans les Hôpitaux,

Et tous nos remerciements

aux Docteurs RH. H. RICHTER et M. ARNOLD

de Bâle

qui nous ont fait parvenir de
nombreux documents sur leur
travaux.

INTRODUCTION

On sait les principales étapes de la découverte de la réaction biologique de la grossesse.

En 1913, ASCHNER étudie les effets d'un extrait hydrosoluble de placenta chez le cobaye femelle et signale un accroissement des follicules ovariens.

En 1920, HIROSE injecte des émulsions aqueuses de placenta humain à des lapines et provoque la formation de corps jaune.

En 1923, ADACHI, et en 1928, MURATA et ADACHI complètent ces constatations et établissent que le placenta élabore une hormone gonadotrope.

En 1927 et en 1928, ASCHEIM et ZONDEK découvrent que les urines de la femme enceinte exercent un pouvoir gonadotrophique que l'on décèle dès le cinquième jour après l'absence des règles, et proposent la réaction biologique de la grossesse chez la souris.

De nombreuses réactions ont été proposées par la suite. Elles tirent leur originalité respective de l'animal utilisé, que l'on injecte avec les urines ou le sérum de la femme enceinte, et se différencient seulement par un ensemble de détails techniques dont découlent leurs avantages ou leurs inconvénients. Mais elles ne sont que l'application d'un même principe initial, à savoir que les urines ou le sérum de la femme gravide contiennent un facteur gonadotrope que l'on peut mettre en évidence par un processus bio-

logique en étudiant ses effets sur l'ovaire, le testicule ou le tractus génital des mammifères ou des batraciens.

En 1960, WIDE et GEMZELL ont proposé une réaction nouvelle. Celle-ci est toujours basée sur le fait que les humeurs de la femme gravide contiennent en quantité élevée, dès le début de la grossesse, une hormone nouvelle d'origine placentaire : l'Hormone Chorionique. Mais elle met en application un processus nouveau, un processus immunologique. Cette réaction a le double avantage d'être rapide et peu onéreuse. Le véritable problème est de préciser sa fidélité. On peut observer en effet des faux positifs, réaction positive chez une femme non enceinte, et des faux négatifs, réaction négative chez une femme gravide. Wide et Gemzell n'ont observé aucune erreur dans leurs recherches initiales portant sur 306 cas. D'autres auteurs ont rapporté par la suite différentes statistiques avec des fortunes diverses. Il nous a paru intéressant à ce sujet, de les comparer avec celles établies pendant l'année 1963 à la Maternité de l'Hôpital Boucicaut.

oOo

TECHNIQUE DE LA REACTION DE WIDE ET GEMZELL

Wide et Gemzell ont préparé d'une part un antisérum, et d'autre part une suspension d'hématies sensibilisées.

L'antisérum a été obtenu par des injections sous-cutanées successives, répétées à intervalle de une semaine de 12 000 Unités Internationales d'Hormone Chorio Gonadotrophique (HCG) à des lapins blancs normaux, mâles ou femelles. Le sérum ainsi obtenu a été chauffé à 56°, puis conservé, soit congelé, soit à 4° C. avec du merthiolate au 1/10 000, soit encore sous forme lyophilisée.

La suspension d'hématies sensibilisées a été préparée de la façon suivante : Des hématies de mouton ont été utilisées, traitées suivant la méthode de WEINBACK (1958) par le formol, puis tannées suivant la méthode de BOYDEN, revue par MAC KENNA (1957). Les hématies sont ensuite sensibilisées à l'HCG par addition à volumes égaux de la solution d'hématies formolées et tannées à une solution tampon saline de pH 6,4 contenant 200 UI de HCG par ml. Ces hématies sont ensuite lavées au sérum salé, puis conservées dans du sérum salé à 10 % contenant 1 % de sérum de lapin normal et du merthiolate au 1/10 000.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION

1) Réaction d'héماغglutination

La réaction d'héماغglutination est effectuée par Wide et Gemzell dans des tubes de verre à fond hémisphérique de 13 x 35 mm.

Après avoir préparé des dilutions différentes de l'antisérum avec du sérum salé, on verse dans les tubes, 0,45 ml des différentes dilutions avec 0,05 ml d'une suspension à 2,5 % d'hématies sensibilisées dans la solution contenant 1 % de sérum de lapin normal. Les tubes sont alors agités puis conservés loin de toute vibration soit à la température de la pièce, soit à 4° C. La réaction est lue une heure et demie à deux heures plus tard.

Lorsque le tube a été placé à 4° C., le taux est plus élevé et la réaction reste stable pendant une période de 12 à 18 heures. La réaction a été définie suivant le dessin formé par les hématies au fond des tubes, classification identique à celle codifiée par : STAVITSKY (1954), et par ANTOINE et DUCROT (1957). (Voir figure).



++ : Couche lisse au fond du tube, le pourtour peut parfois être déchiqueté ou plissé.

+ : Anneau étroit de cellules au pourtour d'une couche lisse.

- : Les hématies forment un amoncellement au fond du tube.

2) Réaction d'inhibition d'hémagglutination.

Wide et Gemzell ont utilisé pour la mise en évidence du HCG dans les urines la même technique que celle décrite par READ et STONE (1958) pour le dosage de l'hormone de croissance (GH) dans le plasma humain. La réaction d'hémagglutination est inhibée par l'addition de HCG en quantité suffisante.

3) Mise en évidence du HCG dans les urines. (Test de grossesse).

Les urines à tester sont filtrées puis diluées au 1/5 avec une solution saline, puis versées dans deux tubes à fond hémisphérique. (0,25 ml d'urines). On ajoute alors à chaque tube 0,05 ml de la suspension à 2,5 % d'hématies sensibilisées.

Au tube 1, on ajoute alors 0,20 ml d'antisérum de titre déterminé. Au tube 2 (tube témoin) on ajoute 0,20 ml de sérum salé.

Les tubes sont alors laissés à la température de la pièce pendant une heure et demie puis lus suivant la classification ci-dessus. La réaction est négative (pas de grossesse) si le tube 1 montre une réaction d'hémagglutination positive.

La réaction est positive (grossesse) si les deux tubes montrent une inhibition de l'hémagglutination.



Tube 1



Tube 2 (témoin)



Tube 1



Tube 2 (témoin)

Réaction négative
(pas de grossesse)

Réaction positive
(grossesse)

4) Dosage du HCG

On peut avoir une idée approximative de la quantité de HCG minima nécessaire pour donner cette réaction en effectuant des comparaisons avec les résultats obtenus en utilisant des dilutions successives connues d'une préparation standard de HCG.

On prend pour terme de la réaction la dilution la plus faible qui donne une réaction positive. Dans ces conditions la réaction semble positive à partir du moment où le taux de HCG est voisin de 200 UI c'est-à-dire de approximativement 30 Unités Lapines.

Il est apparu que ce taux était très bas et que la réaction était d'une sensibilité excessive, ce qui était de nature à augmenter le pourcentage d'erreurs dues à des réactions faussement positives chez des femmes non enceintes.

C'est pourquoi les réactifs commerciaux, commercialisés sous le noms de : Test UCG (Fumouse) et Pregnosticon (Organon) ont été préparés de telle sorte que le seuil de sensibilité de la réaction est moindre que celui de la réaction utilisée par Wide et Gemzell. Le seuil de la sensibilité est alors d'environ 1000 UI c'est-à-dire que l'on peut le situer entre 125 et 150 Unités Lapine.

PRINCIPALES STATISTIQUES PUBLIEES

Depuis la publication de la Technique Immunologique décrite par WIDE et GEMZELL, un certain nombre de statistiques ont été publiées.

Nous les résumons dans les tableaux suivants en les classant suivant le pourcentage d'erreurs, classés par ordre croissant.

oOo

WIDE et GEMZELL (1960)

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	212	0	212
Femmes non gravides	0	94	94
			306
Soit 0 % d'erreur			

WIDE et GEMZELL (1962)

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides (plus de 38 jours après les dernières règles)	1524 (605)	2 (2)	1526
Femmes non gravides	1 (1)	703 (281)	704
Gravitudes très précoces (31 à 37 jours après les D. R.)	11 (8)	7 (7)	18
Môle hydatiforme	40 (4)		40
Chorioépithéliôme	4 (2)		4
Avortements	384 (110)	5 (5)	389
Grossesses ectopiques	17 (6)	3 (2)	20
Soit 0,2 % d'erreurs			2701

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de femmes, les autres chiffres indiquant le nombre de tests qui ont été pratiqués .

MULLER, DAUCOURT et WEILL

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	52	0	52
Femmes non gravides	0	48	48
0 % d'erreurs			100

PHILADELPHY et LOEWITT

Ces auteurs se sont surtout livrés à une étude comparative des Tests biologiques et du Test Immunologique et ont publié des résultats ne comportant pas plus de 0,7 % d'erreurs (Soit une erreur sur 145 cas étudiés) .

MAC CARTHY, PENNINGTON et GEOEGHAN

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	283	1	284
Femmes non gravides	0	195	195
			479

Soit approximativement 0 % d'erreur .

PIERRE, THOYER-ROZAT, SENEZE et TEXIER

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	184	1	185
Femmes non gravides ou hommes	0	95	95
			280

Soit environ 0,3 % d'erreurs.

WEIHS

Cet auteur suisse a rapporté des résultats faisant ressortir 1,6 % d'erreurs .

BARR

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	995	3	998
Femmes non gravides		597	597
Femmes ménopausées ou aménorrhée simple	52		52
Avortement ou menace	35		35
Môle hydatiforme	1		1
Diagnostic inconnu	7		7
			1690

Soit un pourcentage de 2,6 % d'erreurs.

SALZBERGER et NELKEN

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	395	5	400
Femmes non gravides	0	100	100
Femmes ménopausées	12	38	50
Cancer utérin	4	12	16
Avortements ou rétention placentaire	Résultats non significatifs		40
			606

Soit environ 3 % d'erreurs.

KELLER et ERB

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	255	0	255
Femmes non gravides	1	153	154
Grossesse extra-utérine	6	1	7
Môle hydatiforme	1	0	1
Chorioépithéliôme	2	0	2
Kystes de l'ovaire	0	1	1
Carcinôme	0	15	15
Altérations inflammatoires de la sphère uro-génitale	0	7	7
Hémorragies pré- ou post- ménopausiques	0	10	10
Cas où 8 examens ont été pratiqués chez la même femme (gravide)	8	0	1
			453

MICHELON, CHAVINIE, SUREAU et LÉPAGE

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	193	2	195
Femmes non gravides	2	72	74
Résultats inutilisables			2
			271

Soit environ 3 % d'erreurs.

ROBYN, LIMBOSCH, HEUSE-HENRY et HUBINONT

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	52	2	54
Femmes non gravides	4	49	53
			107

Soit approximativement 6 % d'erreurs.

SOUTHAM, SULTZER et COHEN

	+	-	Nbre de cas
Femmes gravides	221	12	233
Femmes non gravides	4	260	264
Avortements en cours	110	32	142
Rétention d'oeuf mort	5	13	18
Suites d'avortement	5	25	30
Grossesse extra-utérine	13	6	19
			706

La lecture de ces tableaux nous montre que les résultats obtenus sont assez variables. On peut les classer schématiquement en trois groupes :

- Certains auteurs publient des résultats excellents : WIDE et GEMZELL, MULLER DAUCOURT et WEILL, PHILADELPHY et LOEWITT, MAC CARTHY PENNINGTON et GEOEGHAN, WEIHS, PIERRE THOYER-ROZAT SENEZE et TEXIER .

- D'autres font état de résultats que l'on peut qualifier de moyens, tels BARR dont la statistique est une des plus importantes puisqu'elle porte comme nous l'avons vu sur 1690 cas, SALZBERGER et NELKEN, KELLER et ERB, MICHELON CHAVINIE SUREAU et LEPAGE.

- Quelques-uns enfin rapportent un pourcentage d'erreurs trop élevé pour une réaction de grossesse : ROBYN, LYMBOSCH, HEUSE-HENRY et HUBINONT ; SOUTHAM, SULTZER et COHEN.

Il existe donc des erreurs dites faux négatifs, c'est-à-dire des réactions négatives chez des femmes gravides, cas le plus fréquent, et des erreurs dites faux positifs, c'est-à-dire des réactions positives chez des femmes non gravides, cas plus rares et d'ailleurs difficiles à interpréter.

Si l'on additionne les résultats précédents, le pourcentage d'erreurs s'élève en moyenne à près de 3 %. Mais la raison des divergences s'explique aisément quand on analyse les publications de plus près : le pourcentage varie en fonction du matériel clinique sélectionné.

Si l'on se contente en effet de pratiquer des réactions immunologiques dans les cas où le diagnostic clinique de la grossesse ne fait plus guère de doute, autrement dit quand l'élimination d'hormone

chorionique est très importante, on peut sans difficulté publier d'importantes statistiques sans aucun faux négatif.

Si dans le même ordre d'idée, on se contente de pratiquer des réactions immunologiques chez des femmes non enceintes jeunes, voire chez des hommes, autrement dit dans les cas où l'élimination gonadotrope d'origine hypophysaire est faible, on pourra également sans difficulté publier d'importantes statistiques sans faux positifs même si la réaction immunologique n'est pas rigoureusement spécifique de l'hormone chorionique.

Si par contre on cherche à poser très précocément le diagnostic de la grossesse après quelques jours seulement de retard de règles, autrement dit quand l'élimination d'hormone chorionique est encore relativement minime, on risquera d'obtenir un certain nombre de faux négatifs ; il en sera de même en cas de grossesse extra-utérine, surtout si la vitalité de l'oeuf extra-utérin est déjà altérée . Dans ces deux circonstances nous aurons alors tendance à reprocher à la méthode un certain manque de sensibilité.

Si à l'opposé on pratique des réactions immunologiques dans des cas de menace d'avortement, dans des cas soupçonnés de rétention d'oeuf mort, ou encore chez des femmes chez lesquelles la réalité d'un avortement reste douteuse, autrement dit dans des cas où l'élimination d'hormone chorionique reste appréciable, on risquera d'obtenir un certain nombre de faux positifs et on aura tendance à reprocher à la méthode une trop grande sensibilité.

RECHERCHES POURSUIVIES

A LA MATERNITE DE L'HOPITAL BOUCICAUT

Afin d'avoir une opinion personnelle sur la fidélité de la Réaction de WIDE et GEMZELL, un certain nombre de réactions ont été pratiquées à la Maternité de l'Hopital Boucicaut pendant l'année 1963.

1. - Technique utilisée

Le Test UCG (FUMOUE) a été utilisé pour la majeure partie des réactions qui ont été pratiquées. Quelques unes des réactions ont cependant été pratiquées au moyen de Pregnosticon.

Le matériel de réaction livré par les Laboratoires FUMOUE est composé de :

- Une boîte de trois flacons de réactifs .

- . Le flacon I contient le diluant qui servira dans le tube Témoin.

- . Le flacon II contient le sérum anti-HCG qui servira pour le tube "Essai".

- . Le flacon III contient la suspension d'Hématies sensibilisées.

- Une boîte pour dix tests (20 tubes spéciaux et un portoir).

Le processus à suivre est très simple, mais doit être rigou-

reusement suivi. On refroidit les urines recueillies à 4° C., puis on filtre ces urines qui sont ensuite diluées avec du sérum physiologique. (1 volume d'urines pour 2 volumes de sérum). Après avoir marqué deux tubes spéciaux, l'un "Témoin", l'autre "Essai", on verse dans le tube "Témoin" 6 gouttes de diluant (flacon I) et 6 gouttes de Sérum anti-HCG (flacon II) dans le tube "Essai" ; puis on ajoute aux deux tubes 0,25 ml des urines diluées. Après avoir mélangé, on ajoute 1 goutte de la suspension d'hématies soigneusement agitée. (flacon III). On place alors les tubes dans le portoir, à l'abri de toute vibration, à la température de la pièce, et l'on effectue la lecture au moins deux heures après. De nombreuses précautions sont en outre à observer, tant pour le recueil des urines, que pour le matériel utilisé, que pour l'interprétation des résultats.

2. - Sélection du matériel clinique

A l'opposé de nombreux auteurs, nous avons évité de pratiquer la réaction dans les cas absolument évidents, c'est-à-dire les grossesses avérées, d'évolution normale, et inversement les cas où il n'y avait manifestement aucune possibilité de grossesse. Car agir autrement conduit à attribuer à la réaction un pourcentage d'erreurs qui est limité à l'extrême et ne correspond plus à l'intérêt clinique dont on cherche à la créditer.

Nous avons au contraire réservé l'emploi de la réaction de WIDE et GEMZELL à un nombre de cas relativement limité, 126 cas mais en choisissant ces cas de telle sorte que le diagnostic clinique était incertain et que la Réaction de grossesse était nécessaire pour l'éclairer ; telles aménorrhées récentes, soupçon de grossesse ectopique, hémorragies en relation éventuelle avec une menace d'avortement précoce. La réaction immunologique a été comparée dans nombre de cas avec celles de REIPRICH, ASCHHEIM et VARANGOT et celle de FRIEDMAN ZONDEK.

3. - Voici les résultats que nous avons obtenus dans ces conditions :

A) Des réactions positives ont été observées chez des femmes en cours d'avortement, ce fut le cas 2 fois sur 18. On ne peut considérer à notre avis qu'il s'agisse là d'erreurs, ceci s'explique du fait de la sensibilité de la réaction et de la persistance d'une sécrétion d'hormone chorionique à un taux relativement élevé dans quelques cas d'avortements.

B) Dans deux cas de grossesse extra-utérine, la réaction a été positive une fois, négative une fois.

Mme BEL. . . , 36 ans, présentant dans ses antécédents une grossesse normale et un avortement provoqué, cureté. Un cycle de 26-28 jours/4jours.

Dernières règles normales : 27 Mars 1963.

Le 1er Mai : Métrorragies avec douleurs vives à droite.

Consulte le 7 Mai : Utérus anteversé, avec une petite masse annexielle droite très sensible. Suspicion de grossesse extra.

On fait pratiquer : Tests biologiques : Positifs

Test immunologique : NEGATIF

Le 8 Mai : Rupture de la grossesse extra-utérine à 9 heures ; intervention à 13 heures. Grossesse ampullaire droite, avortant par le pavillon, ovaire droit normal. On pratique une salpyngectomie droite.

Nous ne considérons pas non plus qu'il s'agisse ici d'une erreur, la sécrétion d'hormone chorionique étant souvent très basse lorsque la vitalité de l'oeuf ectopique est altérée.

C) Des réactions positives ont été observées dans des cas de

rétention d'oeuf mort, dans 2 cas sur 4. Ceci s'explique ici encore du fait de la sensibilité de la réaction et de la persistance de la sécrétion d'hormone chorionique à un taux relativement élevé dans un certain nombre de cas de rétention d'oeuf mort. Nous considérons cependant que le résultat fourni par la réaction dans ces cas est une source d'erreurs pour l'interprétation clinique, et il serait souhaitable d'utiliser ici une réaction rendue moins sensible.

D) Nous avons observé des réactions négatives chez des femmes enceintes dans 3 cas sur 63. Il s'agissait cependant de réactions pratiquées après un court retard de règles, une fois 6 jours, une fois 8 jours et enfin une fois 9 jours.

1ère observation : Mme ALV... 26 ans.

Antécédents : 1961, fausse couche spontanée à 3 mois, non curetée.

1962 : 2ème grossesse, accouchement normal à terme d'un garçon mort, macéré.

1963 : 3ème grossesse, césarienne pour souffrance foetale ; garçon, décédé quelques heures plus tard.

1964 : 4ème grossesse actuelle.

Dernières règles normales : 9 octobre 1963. Cycle de 30 jours 4 jours .

Vue le 14 Novembre avec un utérus semblant augmenté de volume (retard 5 jours).

Le 15 Novembre on fait pratiquer :

Test immunologique : NEGATIF

Le 2 Décembre il sera POSITIF.

Jusqu'à présent, évolution normale de la grossesse.

2ème observation : Mme REC... 26 ans

Consulte en 1960, pour stérilité primaire.

Mariée depuis 2 ans et demi.

Cycle normal : 28 jours/3jours.

Après traitement des glaires, devient enceinte en Mai 1960 ;
césarienne en Janvier 1961 pour siège à Bichat.

Revient consulter en 1963 pour obtenir une deuxième grossesse.
A l'examen, les glaires sont à nouveau insuffisantes. Traitée,
devient enceinte.

Dernières règles : 1er Octobre 1963.

Revient consulter le 9 Novembre (8 jours de retard).

Test immunologique ce jour : NEGATIF ; cliniquement :
Grossesse probable.

Fausse-couche spontanée le 19 Novembre .

3ème observation : Mme JAM 26 ans.

Antécédents de trois avortements jeunes ; spontanés de un
mois et demi à deux mois.

Cycle normal : 28 jours/6 jours.

Dernières règles normales : 20 février 1963.

Le 10 Mars, perd quelques gouttes.

Le 22 Mars, règles, anormales, 2 jours de retard, peu abondantes. On fait pratiquer :

Test immunologique : NEGATIF

Réaction biologique : POSITIVE le 30 Mars.

Le 27 Juin, avortement : oeuf clair.

Les erreurs s'expliquent ici par le fait que le seuil de sensibilité de la réaction reste au dessus du taux d'excrétion de l'hormone chorionique lorsque la grossesse est très jeune.

E) Des réactions positives ont été observées chez des femmes non enceintes, ce fut le cas 2 fois sur 39.

1ère observation : Mme ROL. . . . , 36 ans.

Utérus polyfibromateux. Métrorragies après un court retard de règles. Grossesse ?

Réaction immunologique : POSITIVE

Réaction biologique : NEGATIVE

Hystérectomie. L'examen de la pièce opératoire exclut toute possibilité de grossesse.

2ème observation : Mme BOR. . . . , 46 ans .

Utérus polyfibromateux. Métrorragies après un court retard de règles. Grossesse ?

Réaction immunologique : positive

Réaction biologique : Négative.

L'hystérogrophie affirme la vacuité de la cavité utérine. Il est intéressant de noter, on en verra l'intérêt plus loin, que le taux de FSH était inférieur à 40 unités souris.

Quel est dans ces conditions le pourcentage d'erreurs ?

On ne peut tenir compte, à notre avis, des erreurs signalées dans les cas de rétention d'oeuf mort ou de suites d'avortement. Il persiste alors en effet une certaine sécrétion de HCG. La réaction biologique faite dans les conditions habituelles est négative, la réaction immunologique peut rester positive parce-que sa sensibilité est excessive dans ces conditions déterminées. (Sensibilité, rappelons-le, de l'ordre de 1000 UI avec le Pregnosticon).

On constate donc, cette rectification faite, qu'il y a eu 6 erreurs sur 126 cas comme le montre le tableau suivant, soient 4,8 % d'erreurs.

Service de Maternité de l'Hopital Boucicaut.

R. GIRAUD, R. HERVE, G. PIAUX et M. ROBEY.

	+	-	
Femmes gravides	60	(3)	63
Femmes non gravides	(2)	37	39
Grossesse extra-utérine	1	(1)	2
Rétentions d'oeuf mort	2	2	4
Avortements en cours	2	16	18
			126

Les chiffres entre () indiquent les résultats erronés.

Mais en réalité on doit encore éliminer l'une de ces erreurs si l'on veut envisager le problème en toute impartialité.

- L'un des faux négatifs chez une femme gravide : la réaction a été pratiquée à 6 jours de retard seulement, elle est devenue positive par la suite.

Il reste donc que seules ont été constatées 5 erreurs vraies et indiscutables, celles-ci : 2 faux négatifs chez des femmes enceintes 2 faux positifs chez des femmes non gravides et 1 faux négatif dans un cas de grossesse ectopique. Le pourcentage d'erreurs ainsi rectifié est de 3,9 %, soit 4 % .

oOo

Comment les expliquer ?

Les deux réactions négatives chez des femmes enceintes ne peuvent être imputées à une faute technique, comme SOUTHAM et ses collaborateurs l'ont signalé, lorsque la densité des urines est inférieure à 1,005, car nous avons toujours utilisé les urines du matin avec restriction hydrique la veille. Elles ne peuvent non plus être imputées à un taux insuffisant d'hormone choriogonadotrophique puisque les réactions biologiques faites avec les mêmes urines ont été positives.

La raison de ces négativités n'apparaît pas. La seule interprétation possible serait, comme l'a proposé ROBYN, qu'il a pu exister dans les urines des facteurs non identifiés capables d'agglutiner les érythrocytes sensibilisés, agglutination sans rapport avec le processus immunologique mis en oeuvre.

Les deux réactions positives chez des femmes indiscutablement non gravides, puisqu'il y a eu des constatations opératoires dans ces deux cas, complétées par des examens histologiques, sont encore plus difficiles à interpréter.

Elles ne peuvent s'expliquer que par l'absence de spécificité de l'antisérum, peut-être due au fait que l'hormone choriogonadotrophique administrée aux lapins pour la préparation de l'antisérum n'est pas absolument pure ; peut-être en raison d'une réaction croisée avec les hormones hypophysaires, hypothèse soulevée par WIDE, ROOS et GEMZELL, par SOUTHAM et NELKEN et par BARR.

On doit rappeler dans cet ordre d'idée que les urines de certaines femmes à la ménopause possèdent une activité immunologique équivalente à celle de 400 UI d'hormone chorionique par litre d'urines. Les erreurs résulteraient en quelque sorte de la sensibilité de la réaction. On pourrait sans doute les éliminer en utilisant une technique de dosage.

CONCLUSION

1 - WIDE et GEMZELL ont proposé en 1960 une réaction de la grossesse basée sur un processus immunologique. Cette réaction a été pratiquée à la Maternité de l'Hopital Boucicaut chez 126 femmes dont 65 étaient enceintes, 39 non enceintes, 4 en rétention d'oeuf mort et 18 en cours d'avortement. Le pourcentage d'erreurs a été voisin de 4 %.

2 - Ce chiffre relativement élevé est très différent de celui rapporté dans d'autres statistiques nettement plus optimistes. La différence s'explique facilement. La plupart des auteurs ont étudié la Réaction Immunologique chez des femmes qui étaient porteuses d'une grossesse évidente ou à l'opposé manifestement indemnes de toute gravidité.

Le matériel utilisé au contraire à la Maternité de Boucicaut a été sélectionné de telle sorte que la réaction a été pratiquée dans de nombreux cas où le diagnostic clinique était douteux. Mais on remarquera que ces circonstances sont précisément celles dans lesquelles il est intéressant de faire appel au laboratoire.

3 - Il paraît donc souhaitable pour tirer le plus grand profit, dans la pratique courante, de la Réaction Immunologique de pouvoir réduire ce pourcentage d'erreurs. On pourra sans doute atteindre ce but en perfectionnant le processus immunologique dans le sens d'un dosage approximatif classé en fonction des circonstances cliniques.

Vu le Président de Thèse :
Professeur LACOMME

Vu le Doyen de la Faculté :
Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. - BARR (W. A.) - J. Obs. Gyn. Brit. Commonw. 1963. 70. 551
2. - GIRAUD (R.), HERVE (R.), PIAUX (G.) et ROBEY (M.)
Publication faite à la Société de Gynécologie Obstétrique.
3. - KELLER (M.) et ERB (H.) - Gynaecologia 1963. 80 . 155
4. - MICHELON, CHAVINIE, SUREAU (C.) et LEPAGE - Communi-
cation personnelle à paraître en 1964.
5. - MAC CARTHY (C.) PENNINGTON (G. W.) et GEOEGEGHAN (F.) -
J. Obs. Gyn. Brit. Commonw. 1963 . 70 . 557
6. - MULLER (P.), DAUCOURT (J.) et WEILL(G.) - 1963 . 15. 130
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obs. de Langue Française.
7. - PHILADELPHY (V.) et LOEWITT (K.) - Wien. Klin. Wschr. 1962.
74 . 631
8. - PIERRE (R.), THOYER-ROZAT (J.) SENEZE et TEXIER (J.) -
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obs. Langue Française . 1963. 15. 171
9. - RICHTER (R. H. H.) et ARNOLD (M.) - Das Artzliche Laboratorium
Juin 1963 . 194
10. - RICHTER (R. H. H.) et ARNOLD (M.) - Gynaecologia . 1963 .
155. 72 .

11. - ROBYN (C.), LIMBOSCH (J. M.), HEUSE-HENRY (J.) et
HUBINONT (P. O.) - Bull. Fed. Soc. Gyn. Lang. Française.
1962 . 14 . 257
12. - SALZBERGER (M.) et NELKEN (D.) - American Journ. Obst.
et Gyn. 1963 . 86 . 899
13. - SOUTHAM (L.), SULTZER (B. M.) et COHEN (H.) - Amer. Jour.
Obs. et Gyn. 1963 . 85 . 495
14. - WIDE (L.) - Acta Endocrino. 1962 , suppl. 70 , 41
15. - WIDE (L.) et GEMZELL (C. A.) - Acta Endocrino. 1960. 35. 261
16. - WIDE (L.), ROOS (P.) et GEMZELL (C. A.) - Acta Endo. 1961.
37 . 445
17. - WEIHS - Gynaecologia . 1963 . 156 . 301



EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V -